

## 임신 랫드에 투여한 Human Menopausal Gonadotropin이 임신에 미치는 영향

김영홍<sup>1</sup> · 이근우 · 남현욱 · 손창호\*

경북대학교 수의과대학

\*전남대학교 수의과대학

### Effects of the Administration of Human Menopausal Gonadotropin on the Pregnancy in Rats

Young-hong Kim<sup>1</sup>, Keun-woo Lee, Hyun-ook Nam and Chang-ho Son\*

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

\*College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

**Abstract :** The effect of Human Menopausal Gonadotropin(hMG) on the implantation, pregnancy, and the concentration of plasma progesterone were studied in pregnant rats. HMG 75 or 150 IU were administered once on day 1, 2, 3, 4, 9, 12 or 14 of gestation, respectively. Rats were autopsied on day 7 or 18. A single dose of hMG prevented implantation and terminated pregnancy in all of the rats by injecting on either day 1 or day 2 and this abortifacient action was effective 82-98% of pregnant rats on day 3 or 4 and 14-20% on day 9 or 12. Administration of hMG had no effect on termination of pregnancy on day 14. Plasma progesterone concentration by injecting hMG on day 1, 2, 3 or 4 were very decreased.

**Key words :** hMG, hCG, progesterone, implantation, termination of pregnancy

## 서 론

사람폐경기노성고나도트로핀(human menopausal gonadotropin; hMG or menotropin)은 폐경기 부인의 오줌에서 얻은 추출물로서 FSH와 LH의 성질을 모두 가지고 있으며, 난소에서 난포의 발육을 유발하고 배란을 일으킬 수가 있다<sup>12</sup>. 무월경 부인에게 human pituitary gonadotropic hormones를 사용하여 배란을 유기하여 임신에 성공하였고<sup>14</sup>, 폐경 후 부인의 오줌에서 분리한 gonadotropin(human menopausal gonadotropin)을 배란유기의 한 방법으로써 처음으로 사용한<sup>22</sup> 후 hMG는 배란장애자의 관리와 난포발육의 자극<sup>8,10</sup>과 부인의 불임증을 치료하기 위하여 널리 사용되고 있다<sup>10,16</sup>.

그러나 hMG에 대한 번식증진작용이 부인을 대상으로 한 배란 유기제 또는 무배란성 불임증의 치료제로써 잘 알려진 반면에 이 호르몬이 임신한 개체 특히 동물이나 또는 실험동물의 개체에 미치는 영향에 대해서는 정보가 매우 적다. hMG를 임신 중에 투여한 정보는 단지 랫드에서 임신초기에 투여했을 때는 보통 지속되고 있던 임신이 정지된다는 보고가 있으며<sup>12</sup>, 그 외 랫드에서 hMG주사에 의하여 과배란과 과임신이 유발되고<sup>26,27</sup>, hMG 주사에 의하여 과배란 된 Japanese black cattle에서 내분비모형과 배아의 특성<sup>30,31</sup>이,

그리고 육우에서 내분비 변화와 과배란에 대한 임상적이고 내분비학적인 조사<sup>1,21</sup>가 보고 되었을 뿐이다.

본 연구는 지금까지 부인의 무배란성 불임증 치료에만 주로 사용하고 있는 hMG를 동물의 불임증 치료에 응용하기에 앞서 임신 랫드에 투여했을 때 착상과 임신에 미치는 영향과 혈장 progesterone 농도가 임신유지에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험재료

실험동물은 임상적으로 건강한 암컷 랫드를 수컷과 교미시켜 얻은 임신 랫드를 이용하고, 사용한 약제는 hMG 제제인 Merional 주사(IBSA, Switzerland)로 실험계획에 따라 일정량을 근육주사 했다.

약물투여 후 임신 7 또는 18일에 ketamine(60 mg/kg)과 xylazine (10 mg/kg)으로 마취하고 개복하여 후대정맥에서 혈액을 채취하여 혈장을 분리하고, 테이와 테반은 약물투여 후 임신 18일에 개복하여 자궁을 절개하여 획득했다.

### 실험방법

실험군의 배치는 랫드를 hMG의 투여시기에 따라 임신 1, 2, 3, 4, 9, 12 또는 14일의 7개 군으로 나누어서 임신 1, 2, 3 또는 4일에 투여했을 때는 임신 7일과 18일에 그리고 임신 9, 12 또는 14일에 투여했을 때는 임신 18일에 각각

<sup>1</sup>Corresponding author.

E-mail : kimyho@knu.ac.kr

이 논문은 2002년도 경북대학교의 연구비에 의하여 연구되었음.

검사하는 3개 군으로 나누어 배치하고, 다시 약제의 종류와 투여량에 따라 대조군인 saline 투여군과 hMG 75 IU 투여군 및 150 IU 투여군의 3개 군으로 나누고, 각 군에는 6 마리의 임신 랫드가 포함되도록 했다.

실험은 대조군에는 saline 0.1 ml를 주사하고 hMG 투여군에는 hMG 75 또는 150 IU를 각각 주사한 다음 임신 1, 2, 3 또는 4일에 투여했을 때는 1군은 임신 7일에 부검하여 수정란의 착상여부를 조사하고, 2군은 임신 18일에 부검하여 임신지속 여부를 각각 조사했다. 그리고 임신 9, 12 또는 14일에 투여했을 때는 임신 18일에 부검하여 임신지속 여부를 조사했다. 동시에 모든 투여군에서 혈장 progesterone 농도를 측정했다.

1) 임신 랫드의 착상과 임신상태의 조사

Saline 또는 hMG를 주사한 후 임신 7 또는 18일에 랫드를 각각 ketamine(60 mg/kg)과 xylazine(10 mg/kg)으로 마취하여 개복하고, 자궁과 난소를 완전히 노출하여 주위조직으로부터 완전히 분리했다. 임신 1, 2, 3 또는 4일에 투여했을 때는 1군은 임신 7일에 부검하여 난소와 자궁을 검사하여 착상수를 조사하고, 2군은 18일에 자궁을 절개하여 임신지속 여부를 확인하고, 태아를 획득한 후 생존태아와 폐사한 태아를 각각 조사하여 태아의 흡수율을 조사했다. 임신 9, 12 또는 14일에 투여했을 때는 임신 18일에 부검하여 앞에서 설명한 방법으로 임신지속여부를 각각 조사했다. 태아흡수율은 Fujinaga와 Mazze(1986)의 방법<sup>14</sup>에 준하여 아래와 같은 공식에 의하여 계산했다.

$$\text{태아흡수율}(\%) = (\text{착상 수} - \text{생존태아 수}) / \text{착상 수} \times 100$$

2) 혈장의 progesterone 농도 측정

혈장 progesterone 농도의 측정은 Access Immunoassay System (Pasteur Sanofi Diagnosis, France)에 의하여 측정했다.

결 과

Saline 0.1 ml와 hMG 75 또는 150 IU를 각각 임신 1,

**Table 1.** Effects of HMG on Implantation (implantation/dam) on Days 1, 2, 3 and 4 of Gestation in Rats\* (Mean±SE)

Treatment	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Saline	14.7±0.3 <sup>a</sup>	15.8±0.5 <sup>a</sup>	15.8±0.6 <sup>a</sup>	14.3±0.9
HMG 75 IU	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	10.8±1.4 <sup>ac</sup>	14.6±1.6
HMG 150 IU	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	9.8±1.7 <sup>bc</sup>	14.0±0.4

<sup>a-c</sup>: Different letters in the same raw show significant difference (p<0.05).

\*All rats were killed on day 7.

2, 3 또는 4일에 투여한 후 임신 7일에 부검하여 착상수를 조사하고 혈장 progesterone 농도를 측정한 결과는 각각 Table 1과 Table 3에 표시했다. 그리고 임신 1, 2, 3, 4, 9, 12 또는 14일에 투여한 후 18일에 부검하여 착상수, 생존태아수 그리고 태아흡수율을 조사하고, 혈장 progesterone 농도를 측정한 결과는 각각 Table 2와 Table 4에 표시했다.

임신 랫드의 착상과 임신유지

임신 1 또는 2일에 hMG를 투여하고 7일에 조사한 착상수는 대조군은 14.7±0.3-15.8±0.5개이고, hMG 투여군은 착상이 전혀 안되고(P<0.05), 임신 3일에 투여했을 때는 대조군의 15.8±0.6개에 비하여 hMG 75 IU투여군은 10.8±1.4개로써 대조군에 비하여 유의성은 없지만 매우 감소되고, 150 IU투여군은 9.8±1.7개로써 현저히 감소됐지만(P<0.05), hMG 투여량에 대한 차이는 없었다. 그러나 임신 4일에 투여했을 때는 대조군이 14.3±0.9개에 비하여 hMG 투여군은 14.0±0.4-14.6±1.6개로 대조군과 비슷했다.

임신 1 또는 2일에 hMG를 투여하고 18일에 조사한 착상수는 대조군이 15.5±0.4-16.0±0.9개지만 hMG 투여군은 전혀 착상이 안 되고(P<0.05), 임신 3일에 투여했을 때는 대조군의 14.8±0.5에 비하여 hMG 75 IU 투여군은 10.0±2.3개로 대조군과 비슷하고 150 IU투여군은 9.0±2.1개로 매우 감소됐지만 유의성 있는 차이는 없었다. 그리고 임신 4, 9, 12 또는 14일에 투여했을 때는 대조군은 14.8±0.7-16.7

**Table 2.** Effects of Administration of HMG on implantation, living fetus and fetal resorption on Days 1, 2, 3, 4, 9, 12 and 14 of Gestation in Rats\* (Mean±SE)

Item	Treatment	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 9	Day 12	Day 14
Implantation /Dam	Saline	16.0±0.9 <sup>a</sup>	15.5±0.4 <sup>a</sup>	14.8±0.5	15.7±0.3	16.7±0.6	15.3±0.4	14.8±0.7
	HMG 75 IU	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	10.0±2.3	14.8±0.6	16.7±0.3	12.3±1.4	14.7±0.5
	HMG 150 IU	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	9.0±2.1	14.2±0.3	16.3±0.3	14.3±1.8	16.3±0.8
Live Fetus	Saline	15.2±0.8 <sup>a</sup>	14.7±0.4 <sup>a</sup>	14.0±0.5 <sup>a</sup>	14.5±0.7 <sup>a</sup>	15.3±0.6 <sup>a</sup>	14.7±0.6	14.2±0.5
	HMG 75 IU	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0.2±0.2 <sup>b</sup>	2.8±2.0 <sup>b</sup>	14.3±0.5 <sup>ac</sup>	11.0±1.9	13.7±0.4
	HMG 150 IU	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0.2±0.2 <sup>b</sup>	1.0±0.7 <sup>b</sup>	13.0±0.4 <sup>bc</sup>	10.0±1.3	15.5±0.7
Resorption (%) <sup>1</sup>	Saline	5.2±1.1	5.3±1.9	5.4±3.0 <sup>a</sup>	7.6±2.6 <sup>a</sup>	7.8±2.8 <sup>a</sup>	4.5±1.4	4.2±2.0
	HMG 75 IU	-	-	98.6±1.4 <sup>b</sup>	82.3±12.1 <sup>b</sup>	14.0±2.6 <sup>ac</sup>	14.7±7.3	6.7±1.6
	HMG 150 IU	-	-	98.3±1.7 <sup>b</sup>	92.9±4.9 <sup>b</sup>	20.3±2.3 <sup>bc</sup>	23.3±12.7	5.0±1.7

<sup>a-c</sup>: Different letters in the same raw show significant difference (p<0.05).

<sup>1</sup>Resorption = (r/r + i)×100, where r = total no. of resorption and i = total no. of normal implantations/group.

\*All rats were killed on day 18.

**Table 3.** Effects of HMG on the Concentration of Progesterone (ng/ml) on Days 1, 2, 3 and 4 of Gestation in Rats\* (Mean±SE)

Treatment	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Saline	73.2±2.6	88.9±2.8	90.0±7.6	80.4±4.2
HMG 75 IU	83.7±14.3	96.5±6.7	96.7±5.5	72.0±11.9
HMG 150 IU	89.5±9.2	99.4±10.4	93.4±2.0	65.5±3.9

\*All rats were killed on day 7.

**Table 4.** Effects of HMG on the concentration of progesterone (ng/ml) on Days 1, 2, 3, 4, 9, 12 and 14 of Gestation in Rats\* (Mean±SE)

Treatment	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 9	Day 12	Day 14
Saline	101.7±5.0 <sup>a</sup>	95.5±6.1 <sup>a</sup>	91.6±5.9	110.6±4.6 <sup>c</sup>	97.5±3.3	102.6±1.9	75.2±6.6
HMG 75 IU	24.8±4.5 <sup>b</sup>	47.1±4.7 <sup>b</sup>	79.8±29.5	55.0±8.6 <sup>b</sup>	95.6±2.3	98.2±1.8	65.3±1.1
HMG 150 IU	17.1±1.3 <sup>b</sup>	22.0±3.5 <sup>c</sup>	51.3±19.9	42.5±3.8 <sup>b</sup>	93.7±2.5	97.3±4.0	62.2±7.0

<sup>a-c</sup>: Different letters in the same row show significant difference (p<0.05).

\*All rats were killed on day 18.

±0.6개이고 hMG 투여군은 12.3±1.4-16.7±0.3개로 대조군과 거의 비슷한 수준이었다. 생존태아수는 임신 1 또는 2일에 hMG를 투여했을 때는 대조군이 14.7±0.4-15.2±0.8 마리이지만 hMG 투여군은 생존태아가 한 마리도 없고(P<0.05), 임신 3일과 4일에 투여했을 때는 대조군의 14.0±0.5-14.5±0.7 마리에 비하여 hMG 투여군은 0.2±0.2-2.8±2.0 마리로서 대조군에 비하여 현저히 감소했다(P<0.05). 그리고 hMG를 임신 9일에 투여했을 때는 대조군의 15.3±0.6 마리에 비하여 hMG 75 IU 투여군은 14.3±0.5 마리로서 약간 감소되고 hMG 150 IU 투여군은 13.0±0.4 마리로서 현저히 감소되고(P<0.05), 임신 12일에 투여했을 때는 대조군의 14.7±0.6 마리에 비하여 hMG 투여군은 10.0±1.3-11.0±1.9 마리로서 많이 감소했지만 유의성 있는 차이는 없었다. 그리고 임신 14일에 투여했을 때는 대조군의 14.2±0.5개에 비하여 투여군은 13.7±0.4-15.5±0.7개로써 대조군과 비슷했다. 태아흡수율은 임신 1일과 2일에 투여했을 때는 대조군이 5.2±1.1-5.3±1.9%이지만 hMG 투여군은 착상이 안 됐기 때문에 임신이 지속되지 못했고, 임신 3일과 4일에 투여했을 때는 대조군의 5.4±3.0-7.6±2.6%에 비하여 hMG 투여군은 82.3±12.1-98.6±1.4%로 대조군에 비하여 현저히 증가된(P<0.05) 상태로 임신이 중지됐다. 그리고 임신 9일과 12일에 투여했을 때는 대조군의 4.5±1.4-7.8±2.8%에 비하여 hMG 투여군은 14.0±2.6-23.3±12.7%로 대조군에 비하여 매우 증가된 상태로 임신이 중지되고, 임신 9일의 150 IU에서는 유의성 있는 차이도 나타났다(P<0.05). 그러나 임신 14일에 투여했을 때는 대조군의 4.2±2.0%에 비하여 hMG 투여군은 5.0±1.7-6.7±1.6%로 대조군과 비슷하고, 임신도 정상으로 지속됐다.

**혈장 progesterone 농도**

임신 1, 2, 3 또는 4일에 hMG를 투여하고 7일에 측정된 혈장 progesterone 농도는 대조군의 73.2±2.6-90.0±7.6 ng/ml에 비하여 hMG 투여군은 임신 1, 2 또는 3일에서는 83.7±

14.3-99.4±10.4 ng/ml로 모두 증가되고, 임신 4일에서는 65.5±3.9-72.0±11.9 ng/ml로 감소됐지만 유의성 있는 차이는 없었다.

임신 1, 2, 3, 4, 9, 12 또는 14일에 hMG를 투여하고 18일에 측정된 혈장 progesterone 농도는 임신 1, 2, 3 또는 4일에 대조군의 91.6±5.9-110.6±4.6 ng/ml에 비하여 hMG 투여군은 17.1±1.3-79.8±29.5 ng/ml로 매우 감소됐지만(P<0.05) 임신 3일의 경우는 유의성 있는 차이가 없었으며, 임신 9, 12 또는 14일에 투여했을 때는 대조군의 75.2±6.6-102.6±1.9 ng/ml에 비하여 투여군은 62.2±7.0-98.2±1.8 ng/ml로 약간 감소되고 유의성 있는 차이는 없었다.

**고 찰**

**임신 랫드의 착상과 임신유지**

HMG는 FSH와 LH의 성질을 모두 가지고 있으며, 불임을 나타내는 부인에서 난포발육과 배란을 유발하기 위하여 일반적으로 사용되고, 랫드에서 임신 중에 hMG 1회주사가 임신을 중지시킬 수 있지만, 이러한 임신중지의 빈도는 hMG를 전 임신기간인 21일의 최초 1/4기간동안 투여하거나 또는 보다 많은 양을 투여했을 때 그리고 hCG 투여 후 2일에 hMG를 주사했을 때 증가됐다<sup>12</sup>.

본 실험에서 hMG를 임신 1 또는 2일에 투여하고 7일에 조사했을 때 착상이 전혀 안되고(P<0.05), 임신 3일에 투여했을 때는 착상수가 매우 감소되고(P<0.05), 4일에 투여했을 때는 착상에 영향을 미치지 않았다. 이러한 결과는 착상과 관련한 hMG의 연구가 없어서 직접 비교할 수는 없지만 임신초기에 투여하면 임신을 중지시킬 수 있다는 보고<sup>12</sup>가 있고, hMG처럼 FSH와 LH의 성질을 모두 가지고 있는 hCG를 임신초기에 투여하면 부분적으로 착상이 방해될 수도 있고<sup>2</sup>, PMSG를 착상시기와 착상 전에 투여했을 때 착상이 방해됐다<sup>36</sup>는 보고와 비슷했다. 이상의 결과에서 랫드에 hMG를 임신초기에 투여하면 착상이 방해될 수 있지만, 4일 이후

에 투여하면 착상에 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있었다. HMG를 임신 1 또는 2일에 투여하고 18일에 조사한 임신상태는 투여량에 관계없이 모두가 착상이 안 됨으로써 불임이 되고, 임신 3 또는 4일에 투여한 경우는 생존태아가 매우 감소되고( $P < 0.05$ ), 태아흡수율도 82-99%의 수준으로( $P < 0.05$ ) 매우 증가됨으로써 임신이 중지됐는데, 이러한 결과는 Espey *et al.*<sup>12</sup>이 0.5 mg의 hMG를 랫드에 투여했을 때 임신초기에 임신이 중지되고 생존태아가 매우 감소했다는 보고와 비슷하지만, 투여량에 비례하여 임신정지가 나타나지는 않았다. 또한 hCG 50 IU를 임신 1-4일에 1회 투여하면 35-75%의 태아가 흡수되고<sup>3</sup>, 임신 1-3일간 연속하여 PMSG 50 IU를 투여하면 생존태아가 한 마리도 없었다<sup>36</sup>는 보고와도 비슷한 결과였다. 그리고 hMG를 임신 9일과 12일에 투여한 결과 생존태아수가 감소되고 태아흡수율도 조금 증가됨으로써 비교적 낮은 수준이지만 임신이 중지되고, 임신 14일에는 생존태아수와 태아흡수율이 각각 거의 정상수준으로 임신이 지속됐다. 이러한 결과는 hMG를 임신 후반기에 투여한 보고가 없어서 비교할 수 없고, FSH와 LH의 성질을 모두 가지고 있는 hCG를 임신 12일 이후에 투여하면 태아흡수가 나타나지 않는다는 보고<sup>3,18</sup>도 있지만, PMSG 50 또는 100 IU를 임신 12일에 투여하면 30-45%, 14일에는 4%의 태아흡수율이 나타나고<sup>37</sup>, hCG 50 또는 100 IU를 임신 9일에 투여하면 22-59%, 12일에는 2%의 태아흡수율이 나타났<sup>38</sup>는 보고와 비슷했다. 이상의 결과에서 임신 랫드에 hMG 75-150 IU를 임신 1일에서 4일까지 투여하면 82% 이상의 매우 높은 비율로 임신을 중지시킬 수 있지만, 9일부터 12일 사이에 투여하면 낮은 비율이지만 임신을 중지시킬 수도 있고, 14일 이후에 투여하면 임신에 어떠한 영향도 없이 임신이 지속될 수 있다고 생각된다.

#### 혈장 estradiol과 progesterone 농도

임신 랫드에 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> <sup>28</sup> 또는 GnRH<sup>15,9,20</sup>를 투여하면 progesterone 농도가 감소되고, 비임신 랫드에 PMSG를 투여하면 투여 후 54-58시간에 일시적으로 농도가 증가됐다가 72-76시간이 되면 농도가 기준치 이하로 감소됐다<sup>35</sup>.

본 실험에서 임신 7일의 정상 progesterone 농도는  $73.2 \pm 2.6-90.0 \pm 7.6$  ng/ml로써 많은 저자들<sup>11,23,25,34</sup>이 보고한 43-63 ng/ml보다 약간 증가되고, 18일의 농도는  $75.5 \pm 6.6-110.6 \pm 4.6$  ng/ml로써 여러 저자들<sup>17,32,33</sup>이 보고한 51-201 ng/ml과 비슷한 수준을 나타냈다.

임신 1, 2 또는 3일에 hMG를 투여한 후 7일에 측정된 혈장 progesterone 농도는 증가되고( $P < 0.05$ ) 4일에 투여했을 때는 감소됐는데( $P < 0.05$ ), 이러한 결과는 progesterone의 생리적인 역할이 자궁내막과 자궁벽 막전위에 영향을 미치고<sup>24</sup>, 포배의 착상에 중요한 역할을 한다는 보고<sup>6,7,15,24</sup>가 있지만, progesterone이 착상에 영향을 미쳤다고는 생각되지 않는다. 왜냐하면 착상과 임신유지에 대한 본 실험 결과 임신 1일과 2일에는 착상이 전혀 안되고( $P < 0.05$ ) 3일에는 착상수가 감소됐는데( $P < 0.05$ ) 두 경우 모두 progesterone 농도는 증가되

고, 4일에는 착상은 정상으로 나타났지만 progesterone 농도가 감소했기 때문이다. 그리고 본 실험에서 임신 1, 2, 3 또는 4일에 hMG를 투여한 후 18일에 측정된 혈장 progesterone 농도는 매우 감소됐는데( $P < 0.05$ ), 이러한 결과는 임신중지 작용과 매우 관계가 있는 것으로 생각된다. 왜냐하면 progesterone이 임신을 지속하는데 중요한 역할을 하고<sup>6,7</sup>, 임신 랫드에서 난소를 제거한 성호르몬의 고갈은 임신을 정지시킬 수 있는 것<sup>7</sup>처럼 착상과 임신유지에 대한 본 실험 결과 hMG를 임신 1일과 2일에 투여했을 때는 100%, 3일에는 98% 이상, 그리고 4일에는 82% 이상이 임신이 중지됐기 때문이다. 그러나 어떠한 기전으로 progesterone 농도가 감소되는지는 본 실험 결과로 판단할 수가 없으며, 앞으로 그 원인을 밝히는 것이 매우 중요할 것으로 판단된다. 이와 관련하여 임신 초기에 투여한 hMG에 의하여 나타나는 임신 중지작용의 원인이 어떠한 이 호르몬에 의하여 나타내는 FSH와 LH 작용이 연합한 결과로 추측된다는 보고<sup>8,12,19,29</sup>가 있지만 직접적인 원인을 밝히지 못했고, FSH와 LH 성질 두 가지를 함유하는 또 다른 호르몬 제제인 PMSG 또는 hCG도 임신 중에 투여하면 역시 임신을 정지시킨다는 한 보고가 있지만<sup>3,36-38</sup> 단순히 난소에서 정상으로 나타나는 스테로이드 산생의 이상 때문에 나타난다고 추측할 뿐이다. 그리고 임신 9, 12 또는 14일에 hMG를 투여한 후 progesterone 농도가 약간 감소됐지만 대조군과 큰 차이가 없었는데, 이러한 결과는 착상과 임신유지에 대한 본 실험 결과와 14일에 투여했을 때는 임신이 정상으로 지속됐지만, 임신 9일과 12일에 투여했을 때는 20%의 태아가 흡수되어 임신이 정지됨으로써 착상 전에 hMG를 투여했을 때 progesterone 농도가 매우 감소되고 동시에 임신이 중지된 것과는 다르게 나타났다. 이렇게 임신 9일과 12일에서 progesterone 농도가 정상인데 임신이 중지된 이유는 본 실험 결과로 밝힐 수 없으며, 임신 랫드에 hCG를 progesterone과 동시에 처치하면 hCG의 불임작용이 없어지지 않지만 난소를 제거한 후 hCG와 progesterone을 투여하면 부분적으로 임신유지가 가능하고<sup>3,18</sup>, hCG의 수정지 능력은 난소를 매개로 하여 작용한다고 추측하고<sup>18</sup> 있는 것처럼 hMG의 경우도 랫드가 임신 후반기에 태반에서 분비되는 progesterone으로 정상 수준을 유지하지만 난소를 매개로 하여 임신이 중지되는 것을 방해하지는 못하기 때문에 추측되며 더욱 연구가 필요하다고 생각된다.

#### 결론

랫드에서 hMG 75 IU와 150 IU를 각각 임신 1, 2, 3 또는 4일에 투여한 후 임신 7일에 부검하여 착상 상태를 조사하고, 임신 1, 2, 3, 4, 9, 12 또는 14일에 투여한 후 18일에 부검하여 착상수, 생존태아수 그리고 태아흡수율을 조사하여 임신유지상태를 조사한 결과는 각각 다음과 같다.

1. 임신 1 또는 2일에 hMG를 투여하면 착상이 전혀 안 되고, 3일에 투여하면 착상이 방해 될 수 있지만, 4일에 투여하면 착상이 방해되지 않고 정상으로 됐다.

2. 임신 1 또는 2일에 hMG를 투여하면 임신이 완전히 중지되지만, 3 또는 4일에 투여하면 투여시기와 투여량에 따라 82% 이상이 임신이 중지됐다.

3. 임신 9 또는 12일에 hMG를 투여하면 낮은 비율로 임신이 정지될 수 있지만, 14일에 투여하면 정상으로 임신이 지속됐다.

4. 임신 1, 2, 3 또는 4일에 hMG를 투여한 후 18일의 progesterone 농도가 매우 감소했다.

이상의 결과에서 hMG를 임신 랫드에 투여하면 착상방해와 임신중지 작용이 나타날 수 있고, 특히 임신 초기에 나타나는 임신중지 작용은 혈액 내 progesterone 농도와 밀접한 관계가 있는 것으로 생각됐다.

### 참 고 문 헌

- Alcivar AA, Maurer RR, Anderson LL. Endocrine changes in beef heifers superovulated with follicle-stimulating hormone (FSH-P) or human menopausal gonadotropin. *J Anim Sci* 1992; 70: 224-31.
- Arimura A, Pedroza E, Vilchez-Martinez J, Schally AV. Prevention of implantation by [D-Trp6]-LH-RH in the rat: comparative study with the effects of large doses of hCG on pregnancy. *Endor Res Commun* 1977; 4: 357.
- Banik UK. Pregnancy-terminating effect of human chorionic gonadotropin in rats. *J Reprod Fert* 1975; 42: 67-76.
- Beattie CW, Corbin A, Cole G, Corry S, Jones RC, Koch K, Tracy J. Mechanism of the postcoital contraceptive effect of GnRH in the rat. 1. Serum hormone levels during chronic LH-RH administration. *Biol Reprod* 1977; 16: 322-332.
- Bex FJ, Corbin A. Mechanism of the postcoital contraceptive effect of luteinizing hormone-releasing hormone: ovarian luteinizing hormone receptor interactions. *Endocrinology* 1979; 105: 139-145.
- Booth NH, McDonald LE. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th ed. Ames. The Iowa State University Press. 1988: 604-607.
- Cochrane RL, Smalstig EB, Bennett DR, Shaar CJ. Assessment of the progestogenic activity of compounds by their effect on implantation in rats with diapausing embryos. *J Reprod Fert Suppl* 1981; 29: 187-190.
- Cook AS, Webster BW, Keel BA. Variation in the biologic and biochemical characteristics of human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1988; 49: 704-12.
- Corbin A, Beattie CW, Tracy J, Jones R, Foell TJ, Yardley J, Rees RWA. The anti-reproductive pharmacology of LH-RH and agonistic analogues. *Int J Fertil* 1978; 23: 81-92.
- Corsan GH, Kemmann E. The role of superovulation with menotropins in ovulatory infertility: a review. *Fertil Steril* 1991; 55: 468-77.
- Elbaum DJ, Bender EM, Brown JM, Keyes PL. Serum progesterone in pregnant rats with ectopic or in situ corpora lutea: Correlation between amount of luteal tissue and progesterone concentration. *Biol Reprod* 1975; 13: 541-545.
- Espey LL, Stacy S, Hayter H, Fujii S. Termination of early pregnancy in the rat by a single dose of human menopausal gonadotropin. *Early Pregnancy: Biology and Medicine* 1997; 3: 23-26.
- Fujinaga M, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986; 65: 626-636.
- Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger KG. Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1333.
- Gidley-Baird AA. Endocrine control of implantation and delayed implantation in rats and mice. *J Reprod Fert Suppl* 1981; 29: 97-109.
- Gougeon A, Testart J. Influence of human menopausal gonadotropin on the recruitment of human ovarian follicles. *Fertil Steril* 1990; 54: 848-52.
- Grota LJ, Eik-Nes KB. Plasma progesterone concentrations during pregnancy and lactation in the rat. *J Reprod Fert* 1967; 13: 83-91.
- Hahn DW, Demers LM, McGuire JL. Studies on the mechanism of the antifertility activity of human chorionic gonadotropin in rodents. *Contraception* 1980; 21: 551-560.
- Harlin J, Khan S, Diczfalusy E. Molecular composition of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in commercial gonadotropin preparations. *Fertil Steril* 1986; 46: 1005-61.
- Humphrey RR, Windsor BL, Reel JR, Edgren RA. The effects of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in pregnant rats. 1. Postnatatory effects. *Biol Reprod* 1977; 16: 614-621.
- Lauria A, Genazzani AR, Oliva O, Inaudi P, Crenonesi F, Monitola C, Aureli G. Clinical and endocrinological investigations on superovulation induced in heifers by human menopausal gonadotropin. *J Reprod Fert* 1982; 66: 219-25.
- Lunenfeld B, Menzi A, Volet B. Clinical effects of human menopausal gonadotropin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1960; 51: 587.
- Morishige WK, Pepe GJ, Rothchild I. Serum luteinizing hormone, prolactin and progesterone levels during pregnancy in the rat. *Endocrinology* 1973; 92: 1527-1530.
- Nordenvall M, Ulmsten U, Ungerstedt U. Influence of progesterone on the sodium and potassium concentrations of rat uterine fluid investigated by Microdialysis. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 73-77.
- Pepe GJ, Rothchild I. A comparative study of serum progesterone levels on pregnancy and in various types of pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology* 1974; 95: 275-279.
- Ryoichi H, Hironori O, Takashi M, Masao I. Induction of superovulation and superpregnancy in adult Sprague-Dawley (SD) rats by human menopausal gonadotropin (hMG) injection. *Nippon Funin Gakkai Zasshi* 1999; 44: 233-238.
- Ryoichi H, Masao I, Ruriko M, Eisei O. Induction of superovulation in rats using human menopausal gonadotropin (hMG). *Nippon Funin Gakkai Zasshi* 1990; 35: 433-7.
- Salazar H, Furr BJA, Smith Gk, Bentley M, Gonzalez-Angulo A. Luteolytic effects of a prostaglandin analogue, clopostenol (ICI 80,996), in rats; ultrastructural and biochemical observations. *Bio Reprod* 1976; 14: 458-472.
- Stone BA, Quinn K, Quinn P, Vargyas JM, Marrs RP. Responses of patients to different lots of human menopausal gonadotropins during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1989; 52: 745-52.
- Sugano M, Shinogi T, Nakada K, Nakao T. Endocrine profiles

- and embryo quality in Japanese black cattle superovulated with human menopausal gonadotropin and porcine follicle stimulating hormone. *Reprod Domest Anim* 2001; 36: 57-63.
31. Sugano M, Takano T, Sato N, Ohsaki J, Watanabe S. Effects of human menopausal gonadotropin (hMG) for superovulation in Japanese Black cattle. *J Vet Med Sci* 1995; 57: 1113-5.
  32. Taya K, Greenwald GS. In vivo and in vitro ovarian steroidogenesis in the pregnant rat. *Biol Reprod* 1981; 25: 683-691.
  33. Weisz J, Ward IL. Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses, and neonatal offspring. *Endocrinology* 1980; 106: 306-316.
  34. Wiest GW. Progesterone and  $20\alpha$ -hydroxyprogesterone-4-en-3-one in plasma, ovaries and uteri during pregnancy in the rat. *Endocrinology* 1970; 87: 43-48.
  35. Willson CA, Horth CE, Endersby CA, McDonald PG. Changes in plasma levels of oestradiol, progesterone and luteinizing hormone in immature rats treated with pregnant mare serum gonadotrophin. *J Endocr* 1974; 60: 293-304.
  36. Yang WH, Chang MC. Interruption of pregnancy in the rat and hamster by administration of PMS or HCG. *Endocrinology* 1968; 83: 217-24.
  37. 김영홍, 장인호, 유창준, 이근우. 임신랫드에 임마혈청성성선자극호르몬을 투여했을 때 기형발생 또는 태아흡수에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지* 1994; 18: 191-201.
  38. 김영홍. 임신랫드에 투여한 HCG가 estrogen과 progesterone 및 Na와 K농도에 미치는 영향. *한국수의공중보건학회지* 1996; 20: 97-106.